REIVINDICACIONES

1. Un sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), donde el sistema de edición génica comprende:

(a) un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen CFTR;

(b) una endonucleasa de ADN guiada por ARN o un segundo polinucleótido, que comprende una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN, en donde la endonucleasa de ADN guiada por ARN es una endonucleasa Cas9; y

(c) un ARN guía (gRNA), en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, en donde el sitio diana es la posición 4262, 5041, o 5538 del intrón 10 en el gen CFTR, o un tercer polinucleótido que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica el gRNA,

en donde la tercera secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes:

(i) GACAGCTGGCTATCCAGGATTC (SEQ ID NO: 5);

(ii) ACTTGCAGGAGGTGAGGGATTA (SEQ ID NO: 6); y

(iii) TGGCATATGAGAAAAGTCACAG (SEQ ID NO: 10); o

la tercera secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes:

(i) GACAGCUGGCUAUCCAGGAUUC (SEQ ID NO: 96);

(ii) ACUUGCAGGAGGUGAGGGAUUA (SEQ ID NO: 109); y

(iii) UGGCAUAUGAGAAAAGUCACAG (SEQ ID NO: 119);

y en donde:

i. el primer polinucleótido comprende además un brazo homólogo 5’ arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y un brazo homólogo 3’ abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 5’ comprende una cuarta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región arriba con respecto al sitio diana, y en donde el brazo homólogo 3' comprende una quinta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región abajo con respecto al sitio diana;

ii. el brazo homólogo 5’ y el brazo homólogo 3’ comprenden la cuarta y quinta secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en: SEQ ID

NO: 23 y SEQ ID NO: 24, respectivamente; SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 345, respectivamente; y SEQ ID NO: 352 y SEQ ID NO: 353, respectivamente; y

iii. el primer polinucleótido comprende además un primer fragmento arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y abajo con respecto al brazo homólogo 5', y en donde el primer fragmento contiene un sitio de empalme aceptor y comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1.

2. El sistema de edición génica de la Reivindicación 1, en donde la primera secuencia de nucleótidos no tiene secuencias de intrones.

3. El sistema de edición génica de la Reivindicación 1 o 2, en donde la endonucleasa de ADN guiada por ARN comprende una señal de localización nuclear (NLS).

4. El sistema de edición génica de la Reivindicación 3, en donde la NLS es una NLS de SV40.

5. El sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la endonucleasa Cas9 es una endonucleasa Cas9 de *Staphylococcus aureus* (saCas9).

6. El sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la tercera secuencia de nucleótidos comprende además una secuencia de andamiaje.

7. El sistema de edición génica de la Reivindicación 6, en donde la secuencia de andamiaje comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 12.

8. El sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde (a), (b) y (c) se ubican en un único vector.

9. El sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde (a) y (c) se ubican en un primer vector y (b) se ubica en un segundo vector.

10. El sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde (a) se ubica en un primer vector y (b) y (c) se ubican en un segundo vector.

11. El sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 10, en donde el vector o los vectores son un vector o vectores virales.

12. El sistema de edición génica de la Reivindicación 11, en donde el vector o los vectores virales son un vector o vectores virales adenoasociados (AAV).

13. Una partícula viral que comprende el sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

14. La partícula viral de la Reivindicación 13, que es una partícula viral adenoasociada (AAV).

15. Un método *in vitro* para editar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en una célula, en donde el método comprende poner en contacto la célula con (i) el sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12; o (ii) la partícula viral de la Reivindicación 13 o la Reivindicación 14.

16. El método de la Reivindicación 15, en donde la célula comprende una mutación en uno o más de los exones 11 a 27 del gen CFTR.

17. El método de la Reivindicación 16, en donde la mutación es F508del, I507del, G542X, S549N, G551D, R553X, D1152H, N1303K, W1282X, 2789+5G>A, o 3849+10kbC>T.

18. Un ácido nucleico para modificar un gen CFTR que comprende:

(a) una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen CFTR;

(b) un brazo homólogo 5’ arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 5' comprende una segunda secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región arriba con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen CFTR; y

(c) un brazo homólogo 3’ abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 3’ comprende una tercera secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región abajo con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen CFTR,

en donde la segunda y tercera secuencias de nucleótidos son seleccionadas del grupo que consiste en:

(i) SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24, respectivamente;

(ii) SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 345, respectivamente; y

(iii) SEQ ID NO: 352 y SEQ ID NO: 353, respectivamente;

(d) en donde el sitio diana es la posición 4262, 5041, o 5538 del intrón 10 en el gen CFTR;

y en donde:

i. la primera secuencia de nucleótidos comprende además un primer fragmento arriba con respecto a la secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 al 27 del gen CFTR y abajo con respecto al brazo homólogo 5', en donde el primer fragmento comprende un sitio de empalme aceptor, y/o una cuarta secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN no fusionada o fusionada en marco con la NLS, y en donde el primer fragmento comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1; y

ii. el ácido nucleico comprende además una quinta secuencia de nucleótidos que codifica un gRNA, en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en el sitio diana, en donde la quinta secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes:

(i) GACAGCTGGCTATCCAGGATTC (SEQ ID NO: 5);

(ii) ACTTGCAGGAGGTGAGGGATTA (SEQ ID NO: 6); y

(iii) TGGCATATGAGAAAAGTCACAG (SEQ ID NO: 10);o

en donde la quinta secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes:

(i) GACAGCUGGCUAUCCAGGAUUC (SEQ ID NO: 96);

(ii) ACUUGCAGGAGGUGAGGGAUUA (SEQ ID NO: 109); y

(iii) UGGCAUAUGAGAAAAGUCACAG (SEQ ID NO: 119).

19. El ácido nucleico de la Reivindicación 18, en donde la primera secuencia de nucleótidos no tiene secuencias de intrones.

20. El ácido nucleico de la Reivindicación 18 o 19, en donde la quinta secuencia de nucleótidos comprende además una secuencia de andamiaje.

21. El ácido nucleico de la Reivindicación 20, en donde la secuencia de andamiaje comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 12.

22. El ácido nucleico de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 21, en donde el ácido nucleico es un vector viral.

23. El ácido nucleico de la Reivindicación 22, en donde el vector viral es un vector AAV.